

0005358181

WPI ACC NO: 1990-357445/

XRAM Acc No: C1990-155124

Cerebral hyperergic drugs to treat apoplexy, cerebral thrombosis etc. -
contains N-aminoalkyl isoquinoline-5-sulphonamide derivs. as active
component

Patent Assignee: ASAHI CHEM IND CO LTD (ASAHI)

Inventor: ASANO T; YOSHIDA K

Patent Family (2 patents, 1 countries)

| Patent | Application | | | | | |
|------------|-------------|----------|--------------|------|----------|----------|
| Number | Kind | Date | Number | Kind | Date | Update |
| JP 2256617 | A | 19901017 | JP 198976595 | A | 19890330 | 199048 B |
| JP 2720348 | B2 | 19980304 | JP 198976595 | A | 19890330 | 199814 E |

Priority Applications (no., kind, date): JP 198976595 A 19890330

Patent Details

| Number | Kind | Lan | Pg | Dwg | Filing Notes |
|------------|------|-----|----|-----|--------------------------------------|
| JP 2720348 | B2 | JA | 6 | | Previously issued patent JP 02256617 |

Alerting Abstract JP A

Drugs contain isoquinolinesulphonamide deriv(s) of formula (I) or its (their) acid addn. salt(s) as effective component(s). In (I) R1= H, Cl or OH; when R1 = H, A = 2-6C alkylene (where H bonded to C is substid. with 1-10C alkyl, aryl or aralkyl; R2 = H or 1-10C alkyl or benzyl; R3 = H or 1-6C alkyl, aryl or aralkyl; R4 = H or 1-6C alkyl, aryl, aralkyl, benzoyl, cinnamyl, cinnamoyl, froyl, gp. of formula (i) or (ii), where R5 = lower alkyl, R6 and R7 = H or each other bond directly to form 2-4C alkylene, or R2 and R3 bond to each other directly to form alkylene (substd. with 1-10C alkyl, phenyl or benzyl) or R3 and R4 bond directly or via O atom to form heterocyclic ring with adjacent N atmos.; when R1 = Cl or OH, A= 2-6C alkylene (substd. with 1-6C alkyl); R2 and R3 = H, 1-6C alkyl or R2 and R3 bond to each other directly to form ethylene (where H bonded to C is substid. with 1-6C of alkyl), or trimethylene; R4 = H, 1-6C alkyl or amidino.

USE - Cerebral hyperergic drugs (I) are useful as preventives or remedies for apoplexy, cerebral thrombosis, cerebral infarction, subarachnoid haemorrhage, ephemeral ischaemic aluvine stroke, hypertensive encephalopathia, cerebral arteriosclerosis, subdural haematoma, peridural haematoma, cerebral anoxia, cerebral oedema encephelitis, encephalophyma, cephalic trauma, psychosis, metabolic intoxication, drugs, intoxication, ephemeral pneumatic stop, deep anaesthesia on operation, phrenopathy by physiological dyscrasia, restorative for neuropathy, sequella due to the diseases, aprosexia, hyperkinesia, lalopathy (mogilalia), preventives or amelioralines for oligophrenia, cerebral metabolism activator, cerebral neurocytes activator, drugs for amnesia, drugs for senile dementia. DWg.0/0

Title Terms/Index Terms/Additional Words: CEREBRAL; DRUG; TREAT; APOPLEXY; THROMBOSIS; CONTAIN; N; AMINO; ALKYL; ISOQUINOLINE; SULPHONAMIDE; DERIVATIVE; ACTIVE; COMPONENT

Class Codes

International Classification (Main): A61K-031/55

(Additional/Secondary): A61K-031/47, C07D-217/02, C07D-401/12

File Segment: CPI

DWPI Class: B02

Manual Codes (CPI/A-M): B06-D03; B12-C10; B12-E01; B12-G04A

Best Available Copy

⑪ 公開特許公報 (A) 平2-256617

⑪Int.Cl.
A 61 K 31/47
31/495
31/55
// C 07 D 217/02
217/22
217/24
401/12

識別記号 AAM
序内整理番号
8413-4C
8413-4C
8413-4C
6742-4C

⑪公開 平成2年(1990)10月17日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全12頁)

⑫発明の名称 脳機能改善剤

⑬特 願 平1-76595

⑭出 願 平1(1989)3月30日

⑮発明者 浅野 敏雄 宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成工業株式会社内
 ⑯発明者 吉田 幸司 宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成工業株式会社内
 ⑰出願人 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
 ⑱代理人 弁理士 清水 猛 外1名

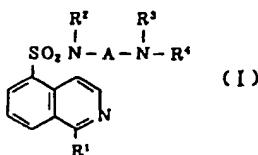
明細書

1 発明の名称

脳機能改善剤

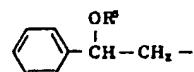
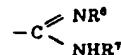
2 特許請求の範囲

一般式 (I)



〔式中、R¹は水素、塩素または水酸基を表し、R¹が水素のとき、Aは無置換もしくは炭素に結合する水素が炭素数1ないし10個のアルキル基、アリール基、またはアラルキル基で置換されている炭素数2ないし6個のアルキレン基、R²は水素原子もしくは炭素数1ないし10個の直鎖もしくは枝分かれをするアルキル基、またはベンジル基、R³は水素原子もしくは炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分かれを有するアルキル基、アリール基、アラルキル基、R⁴は水素原子もしく

は炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分かれを有するアルキル基、アリール基、アラルキル基、またはベンジル基、シンナミル基、シンナモイル基、フロイル基、

(式中、R⁶は低級アルキル基)、

(式中、R⁶、R⁷は水素原子もしくは互いに直接結合して炭素数2ないし4個のアルキレン基)、あるいはR⁶、R⁷は互いに直接結合して、無置換もしくは炭素数1ないし10個のアルキル基、またはフェニル基、ベンジル基で置換されている炭素数4個以下のアルキレン基、あるいはR⁶、R⁷は直接もしくは酸素原子を介して結合し、隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を表す。R¹が塩素または水酸基のとき、Aは無置換もしくは炭素に結合する水素が炭素数1ないし6

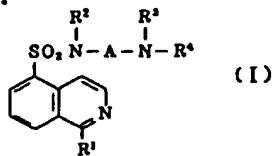
個のアルキル基で置換されている炭素数2ないし6個のアルキレン基、R²、R³は水素原子、炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分かれを有するアルキル基であるか、または互いに直接結合し、炭素に結合した水素原子が炭素数1ないし6個のアルキル基で置換されてもよいエチレン基、トリメチレン基を表し、R⁴は水素原子、炭素数1ないし6個のアルキル基またはアミジノ基を表す。)

で示される置換されたイソキノリンスルホンアミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分とする脳機能改善剤。

3 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

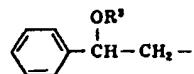
本発明は、脳機能改善剤に関するものである。特には、下記一般式(I)で示される化合物またはその酸付加塩を有効成分とする脳機能改善剤に関する。



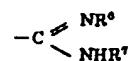
(式中、R²、R³は水素原子もしくは互いに直接結合して炭素数2ないし4個のアルキレン基)、あるいはR²、R³は互いに直接結合して、無置換もしくは炭素数1ないし10個のアルキル基、またはフェニル基、ベンジル基で置換されている炭素数4個以下のアルキレン基、あるいはR²、R⁴は直接もしくは酸素原子を介して結合し、隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を表す。R¹が塩素または水酸基のとき、Aは無置換もしくは炭素に結合する水素が炭素数1ないし6個のアルキル基で置換されている炭素数2ないし6個のアルキレン基、R²、R³は水素原子、炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分かれを有するアルキル基であるか、または互いに直接結合し、炭素に結合した水素原子が炭素数1ないし6個のアルキル基で置換されてもよいエチレン基、トリメチレン基を表し、R⁴は水素原子、炭素数1ないし6個のアルキル基またはアミジノ基を表す。)

本発明の脳機能改善剤は、脳組織の機能、状態

(式中、R¹は水素、塩素または水酸基を表し、R²が水素のとき、Aは無置換もしくは炭素に結合する水素が炭素数1ないし10個のアルキル基、アリール基、またはアルキル基で置換されている炭素数2ないし6個のアルキレン基、R²は水素原子もしくは炭素数1ないし10個の直鎖もしくは枝分かれを有するアルキル基、またはベンジル基、R³は水素原子もしくは炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分かれを有するアルキル基、アリール基、アラルキル基、R⁴は水素原子もしくは炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分かれを有するアルキル基、アリール基、アラルキル基、またはベンゾイル基、シンナミル基、シンナモイル基、フロイル基、



(式中、R⁵は低級アルキル基)、



(代謝能を含む)の障害およびそれに伴う症状、後遺症を予防、改善し、もしくは当該障害の進行を緩やかにする薬剤として有望である。特に、脳代謝能の変化と関連する脳機能障害の予防、改善に有望である。さらに、脳細胞の壊死、脱落と関連する脳機能障害の予防、改善にも有望である。

より具体的に言えば、脳出血、脳血栓、脳塞栓、クモ膜下出血、一過性脳虚血発作、高血圧性脳症、脳動脈硬化症、硬膜下血腫、硬膜外血腫、脳低酸素症、脳浮腫、脳炎、脳腫瘍、頭部外傷、精神病、代謝中毒、薬物中毒、一過性の呼吸停止、手術時の深麻酔、物理学的障害等による精神症状、神経症状の改善薬、および上記疾患等による後遺症、注意力低下、多動、言語障害、精神発育遅滞の予防、改善薬、脳代謝賦活薬、脳神経賦活薬、健忘症薬、老人性痴呆薬(脳血管性痴呆を含む)として有効に使用される。

(従来の技術およびその問題点)

高齢化社会の到来と共に、深刻な問題となっているのが、脳機能障害患者の増加である。

そして、脳機能障害患者の臨床では、急性的な脳障害後何日か経過した後に、脳神経細胞が脱落、壞死に至り始める現象が、特に最近注目されている。この脳神経細胞の脱落、壞死は、脳組織の機能、状態（代謝能を含む）の障害やこれに伴う症状、後遺症、もしくは当該障害の進行と密接に関係している。勿論、慢性的な脳障害患者でも、神経細胞の脱落は進行すると考えられる。

例えば、一過性に脳虚血状態にしたスナネズミの海馬領域において、虚血状態による直接的な細胞壞死と共に、この後血流が回復しても遅発性的細胞壞死、脱落を生じることが確認されている。海馬は脳内において情緒、記憶などの知的活動に大きく関与する領域であり、この領域の障害は痴呆の一因とも考えられる。

従来、バルビツレートに脳保護作用があることが知られている（Anesthesiology 47, 285 (1977) 等）。また、桐野らは、スナネズミの脳虚血

モデルにおいて、バルビツレートの一種であるペントバルビタールが、遅発性神経脱落を効果的に抑制することを報告している（Progress in Brain Research, 63, 39 (1985)）。

しかし、バルビツレートは、麻酔作用が強く、意識低下、呼吸・循環抑制、肝・腎機能障害などがみられ、嚴重な全身管理を必要とし、危険性も高い（日本臨床 43, (2), 185 (1985)）。バルビツレートは、実用上、脳機能改善剤として使用できない。

麻酔状態をひきおこさない脳機能改善剤を開発することは、臨床上、非常に意義のあることは明白である。

本発明は、上記の課題を解決することを目的とする。

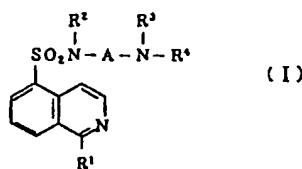
また、一般式（I）で示される化合物が血管平滑筋弛緩作用、血流増加作用、血圧降下作用を示し、血管拡張薬、脳循環改善剤、狭心症治療薬、血圧降下剤、脳心血管系の血栓症の予防および治療等において有効な物質であることは既に公知で

ある（特開昭57-156463, 57-200366, 58-121278, 58-121279, 59-93054, 60-81168, 61-152658, 61-227581, 62-103066, USP-4678783）。

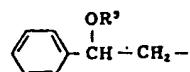
（問題点を解決するための手段および作用）

本発明者らは、一般式（I）で示される化合物について研究を重ねた結果、該化合物が上記血管平滑筋弛緩作用、血流増加作用、血圧降下作用からは全く予期できない脳機能改善効果を有しており、かつ、麻酔作用を有していないことを見出し、本発明を完成した。

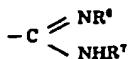
すなわち、本発明は、下記一般式（I）で示される化合物またはその酸付加塩を有効成分とする脳機能改善剤を提供するものである。



上記（I）式において、R¹は水素、塩素または水酸基を表す。R¹が水素のとき、Aは無置換もしくは炭素に結合する水素が炭素数1ないし10個のアルキル基、アリール基例えはフェニル基、アラルキル基例えはベンジル基で置換されている炭素数2ないし6個のアルキレン基を、R²は水素原子もしくは炭素数1ないし10個の直鎖もしくは枝分かれを有するアルキル基、またはベンジル基を、R³は水素原子もしくは炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分かれを有するアルキル基、アリール基、アラルキル基を、R⁴は水素原子もしくは炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分かれを有するアルキル基、アリール基、アラルキル基、またはベンゾイル基、シンナミル基、シンナモイル基、フロイル基、



（式中、R³は炭素数1～6個の直鎖または枝分かれした低級アルキル基）、



(式中、R⁶、R⁷は水素原子もしくは互いに直接結合して炭素数2ないし4個のアルキレン基)をそれぞれ表す。なお、R⁶、R⁷は互いに直接結合して、無置換もしくは炭素数1ないし10個のアルキル基、またはフェニル基、ベンジル基で置換されている炭素数4個以下のアルキレン基となっていてもよい。また、R⁶とR⁷は直接もしくは酸素原子を介して結合し、隣接する酸素原子とともに炭素数4~6個の複素環を形成する基であってもよい。このような複素環基としては、例えば、ピロリジル基、ピペリジル基、モルフォリル基等がある。R⁶が塩素または水酸基のとき、Aは無置換もしくは炭素に結合する水素が炭素数1ないし5個のアルキル基で置換されている炭素数2ないし6個のアルキレン基を表し、R⁶、R⁷は水素原子、炭素数1ないし6個の直鎖もしくは枝分かれを有するアルキル基であるか、または互いに直接結合し、炭素に結合した水素原子が炭

素数1ないし6個のアルキル基で置換されてもよいエチレン基、トリメチレン基を表し、R⁶は水素原子、炭素数1ないし6個のアルキル基またはアミジノ基を表す。

本発明の一般式(1)で示される具体的化合物としては、次の化合物を挙げることができる。

- (1) 1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモビペラジン
- (2) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-2-メチルホモビペラジン
- (3) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-メチルホモビペラジン
- (4) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-メチルホモビペラジン
- (5) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-2,3-ジメチルホモビペラジン
- (6) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3,3-ジメチルホモビペラジン
- (7) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-エ

チルホモビペラジン

- (8) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-アロビルホモビペラジン
- (9) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-イソブチルホモビペラジン
- (10) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-フェニルホモビペラジン
- (11) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-ベンジルホモビペラジン
- (12) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-エチルホモビペラジン
- (13) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-アロビルホモビペラジン
- (14) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ブチルホモビペラジン
- (15) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ベンジルホモビペラジン
- (16) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ヘキシルホモビペラジン
- (17) N-(2-アミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (18) N-(4-アミノブチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (19) N-(2-アミノ-1-メチルエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (20) N-(2-アミノ-1-メチルベンチル)-1-

エニルホモビペラジン

- (21) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-アロビルホモビペラジン
- (22) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-ブチルホモビペラジン
- (23) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-ヘキシルホモビペラジン
- (24) N-(2-アミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (25) N-(4-アミノブチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (26) N-(2-アミノ-1-メチルエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド
- (27) N-(2-アミノ-1-メチルベンチル)-1-

—クロル—5—イソキノリン
 (28) N—(3—アミノ—2—メチルブチル)—1—
 クロル—5—イソキノリンスルホンアミド
 (29) N—(3—ジ—n—ブチルアミノプロビル)—
 1—クロル—5—イソキノリンスルホンアミド
 (30) N—(N—シクロヘキシル—N—メチルアミノ
 エチル)—1—クロル—5—イソキノリンスル
 ホンアミド
 (31) N—(2—グアニジノエチル)—1—クロル—
 5—イソキノリンスルホンアミド
 (32) N—(4—グアニジノブチル)—1—クロル—
 5—イソキノリンスルホンアミド
 (33) N—(2—グアニジノ—1—メチルエチル)—
 1—クロル—5—イソキノリンスルホンアミド
 (34) N—(1—グアニジノメチルベンチル)—1—
 クロル—5—イソキノリンスルホンアミド
 (35) N—(2—グアニジノ—3—メチルブチル)—
 1—クロル—5—イソキノリンスルホンアミド
 (36) N—(3—グアニジノ—2—メチルプロビル)
 —1—クロル—5—イソキノリンスルホンアミド

F

(37) N—(4—グアニジノ—3—メチルブチル)—
 1—クロル—5—イソキノリンスルホンアミド
 (38) 2—メチル—4—(1—クロル—5—イソキノ
 リンスルホニル) ピペラジン
 (39) 2—エチル—4—(1—クロル—5—イソキノ
 リンスルホニル) ピペラジン
 (40) 2—イソブチル—4—(1—クロル—5—イソ
 キノリンスルホニル) ピペラジン
 (41) 2, 5—ジメチル—4—(1—クロル—5—イ
 ソキノリンスルホニル) ピペラジン
 (42) 1—メチル—4—(1—クロル—5—イソキ
 ノリンスルホニル) ピペラジン
 (43) 1—アミジノ—4—(1—クロル—5—イソキ
 ノリンスルホニル) ピペラジン
 (44) 1—アミジノ—4—(1—クロル—5—イソキ
 ノリンスルホニル) ホモピペラジン
 (45) 1—アミジノ—3—メチル—4—(1—クロル
 —5—イソキノリンスルホニル) ピペラジン
 (46) 1—アミジノ—2, 5—ジメチル—4—(1—

クロル—5—イソキノリンスルホニル) ピペラ
 ジン
 (47) N—(2—アミノエチル)—1—ヒドロキシ—
 5—イソキノリンスルホンアミド
 (48) N—(4—アミノブチル)—1—ヒドロキシ—
 5—イソキノリンスルホンアミド
 (49) N—(2—アミノ—1—メチルエチル)—1—
 ヒドロキシ—5—イソキノリンスルホンアミド
 (50) N—(2—アミノ—1—メチルヘプチル)—1—
 ヒドロキシ—5—イソキノリンスルホンアミド
 (51) N—(3—アミノ—2—メチルブチル)—1—
 ヒドロキシ—5—イソキノリンスルホンアミド
 (52) N—(3—(N, N—ジブチルアミノ) プロビ
 ル)—1—ヒドロキシ—5—イソキノリンスル
 ホンアミド
 (53) N—(2—(N—シクロヘキシル—N—メチル
 アミノ) エチル)—1—ヒドロキシ—5—イソ
 キノリンスルホンアミド
 (54) N—(2—グアニジノエチル)—1—ヒドロキ

シ—5—イソキノリンスルホンアミド
 (55) N—(4—グアニジノブチル)—1—ヒドロキ
 シ—5—イソキノリンスルホンアミド
 (56) N—(2—グアニジノ—1—メチルエチル)—
 1—ヒドロキシ—5—イソキノリンスルホンア
 ミド
 (57) N—(1—グアニジノメチルベンチル)—1—
 ヒドロキシ—5—イソキノリンスルホンアミド
 (58) N—(2—グアニジノ—3—メチルブチル)—
 1—ヒドロキシ—5—イソキノリンスルホンア
 ミド
 (59) N—(3—グアニジノ—2—メチルプロビル)
 —1—ヒドロキシ—5—イソキノリンスルホン
 アミド
 (60) N—(4—グアニジノ—3—メチルブチル)—
 1—ヒドロキシ—5—イソキノリンスルホンア
 ミド
 (61) 2—メチル—4—(1—ヒドロキシ—5—イソ
 キノリンスルホニル) ピペラジン
 (62) 2—エチル—4—(1—ヒドロキシ—5—イソ

キノリンスルホニル) ピベラジン

(63) 2-イソブチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピベラジン

(64) 2,5-ジメチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピベラジン

(65) 1-メチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピベラジン

(66) 1-アミジノ-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピベラジン

(67) 1-アミジノ-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ホモピベラジン

(68) 1-アミジノ-3-メチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピベラジン

(69) 1-アミジノ-2,5-ジメチル-4-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピベラジン

(70) N-(2-メチルアミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(71) N-(2-エチルアミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(72) N-(2-プロピルアミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(73) N-(2-ブチルアミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(74) N-(2-ヘキシルアミノエチル)-1-クロル-5-イソキノリンスルホンアミド

(75) 1-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル) ピベラジン

(76) 1-(1-クロル-5-イソキノリンスルホニル) ホモピベラジン

(77) N-(2-メチルアミノエチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(78) N-(2-エチルアミノエチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(79) N-(2-プロピルアミノエチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(80) N-(2-ブチルアミノエチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(81) N-(2-ヘキシルアミノエチル)-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

ロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド

(82) 1-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ピベラジン

(83) 1-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニル) ホモピベラジン

(84) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-メチルピベラジン

(85) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-ニトロヘキシルピベラジン

(86) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-シナミルピベラジン

(87) 1-(5-イソキノリンスルホニル) ピベラジン

(88) N-(2-アミノエチル)-5-イソキノリンスルホン酸アミド

(89) N-(4-アミノブチル)-5-イソキノリンスルホン酸アミド

(90) N-(3-ジエトロ-ブチルアミノプロピル)-5-イソキノリンスルホン酸アミド

(91) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-メチルピベラジン

チルピベラジン

(92) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-イソブチルピベラジン

(93) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-2,5-ジメチルピベラジン

(94) N-(2-グアニジノエチル)-5-イソキノリンスルホン酸アミド

(95) N-(3-グアニジノ-2-フェニルプロピル)-5-イソキノリンスルホン酸アミド

(96) N-(6-グアニジノ-1-メチルヘプチル)-5-イソキノリンスルホン酸アミド

(97) 2-(2-(5-イソキノリンスルホンアミド)エチルアミノ)-2-イミダゾリン

(98) 4-アミジノ-1-(5-イソキノリンスルホニル) ピベラジン

(99) 4-アミジノ-2,5-ジメチル-1-(5-イソキノリンスルホニル) ピベラジン

(100) 4-アミジノ-1-(5-イソキノリンスルホニル) ホモピベラジン

(101) 4-(N',N"-ジメチルアミジノ)-1-

(5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン
 (102) 4-アミジノ-3-ブチル-1-(5-イソキノリンスルホニル) ピペラジン
 (103) N-(2-アミノエチル)-N-ブチル-5-イソキノリンスルホンアミド
 (104) N-(2-アミノエチル)-N-ヘキシリ-5-イソキノリンスルホンアミド
 (105) N-エチル-N-(2-ヘキシリアミノエチル)-5-イソキノリンスルホンアミド

また、前記一般式(1)で示されるイソキノリン誘導体の酸付加塩は、薬学上許容される非毒性の塩であって、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等の無機酸、および酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸等の有機酸の塩を挙げることができる。

本発明の一般式(1)で示される化合物は、公知の方法、例えば、特開昭57-156463、57-200366、58-121278、58

-121279、59-93054、60-81168、61-152658、61-227581、62-103066、USP-4678783等に記載されている方法により合成することができる。

一般式(1)に示される化合物またはその酸付加塩を脳機能改善剤として用いる場合、単独または薬剤として許容されうる担体と複合して投与される。その組成は、投与経路や投与計画によって決定される。

投与量は患者の年令、健康状態、体重、症状の程度、同時処置があるならばその種類、処置頻度、所望の効果の性質等により決定される。

治療量は一般に、非経口投与で0.01~20mg/kg・日、経口投与で0.02~40mg/kg・日である。

本発明の脳機能改善剤を経口投与する場合は、錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、液剤、エリキシル剤等の形態で、また、非経口投与の場合、液体の殺菌した状態で用いられる。上述のよ

うな形態で用いられる場合、固体または液体の毒性のない製剤的担体を組成に含ませることができる。

固体担体の例としては、通常ゼラチンタイプのカプセルが用いられる。また、有効成分を補助薬とともに、あるいはそれなしに錠剤化、顆粒化、粉末包装される。これらの際に併用される試形剤としては、水:ゼラチン:乳糖、グルコース等の糖類:コーン、小麦、米、とうもろこし澱粉等の澱粉類:ステアリン酸等の脂肪酸:ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩:クルク:植物油:ステアリルアルコール、ベンジンアルコール等のアルコール:ガム:ポリアルキレングリコール等が挙げられる。

これらのカプセル、錠剤、顆粒、粉末は、一般的に1~80重量%、好ましくは1~60重量%の有効成分を含む。

液状担体としては、一般に水、生理食塩水、デキストロースまたは類似の糖類溶液、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレン

グリコール等のグリコール類が液状担体として好ましい。

非経口的に筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射で投与する場合、一般式(1)で示される化合物およびその酸付加塩は溶液を等張にするために、食塩またはグルコース等の他の溶質を添加した無菌溶液として使用される。

注射用の適当な溶剤としては、滅菌水、塩酸リドカイン溶液(筋肉内注射用)、生理食塩水、ブドウ糖、静脈内注射用液体、電解質溶液(静脈内注射用)等が挙げられる。これらの注射液の場合には、通常0.01~20重量%、好ましくは0.1~10重量%の有効成分を含むようにすることがよい。

経口投与の液剤の場合、0.01~20重量%の有効成分を含む懸濁液またはシロップがよい。この場合の担体としては、香料、シロップ、製剤的ミセル体等の水様試形剤を用いる。

(発明の効果)

本発明の脳機能改善剤は、優れた脳機能改善効果を示す。

一般式(1)で示される化合物およびその酸付加塩は、マウス低酸素脳障害モデルにおいて、エネルギー関連物質量を維持し、また、マウスの生存時間を延長した。スナネズミ海馬領域神経脱落モデルにおいては、遲発性の神経脱落を阻害した。さらに、ラット大脳から調製したミトコンドリア標本に働き、ミトコンドリア呼吸調節率を亢進した。

脳代謝能の維持、改善、賦活効果、脳細胞および機能の保護効果、脳梗塞巣の形成抑制効果を持つ本発明の一般式(1)で示される化合物またはその酸付加塩を有効成分とする脳機能改善剤は、経口投与も可能であり、脳出血、脳血栓、脳塞栓、クモ膜下出血、一過性脳虚血発作、高血圧性脳症、脳動脈硬化症、硬膜下血腫、硬膜外血腫、脳低酸素症、脳浮腫、脳炎、脳腫瘍、頭部外傷、精神病、代謝中毒、薬物中毒、一過性の呼吸停止、手術時の深麻酔、物理学的障害等による精神症状、神経

症状の改善薬、および上記疾患等による後遺症、注意力低下、多動、言語障害、精神発育遅滞の予防、改善薬、脳代謝賦活薬、脳神経賦活薬、健忘症薬、老人性痴呆薬(脳血管性痴呆を含む)として広く適用される。

しかも、一般式(1)で示される化合物およびその酸付加塩は、バルビツレートのような正向反射消失作用を示さず、麻酔作用がないという特長を有していた。

(実施例)

以下、実施例に基づいて本発明を詳細に説明する。ただし、本発明は、その要旨を越えない限り、以下の実施例によりなんらの限定を受けるものではない。

実施例1

ラット脳ミトコンドリア呼吸調節率に対する効果

体重180～300gのSD系の雄性ラットからすみやかに大脳を取り出し、ミトコンドリア標

品を調製した。大脳のホモジナイズ、ミトコンドリアの遠心分離はHoltzmanの方法 [J. Neurochem. 30, 1409 (1978)] にしたがった。

ミトコンドリア呼吸調節率は、以下の方法で測定した。0.3Mマニトール、10mM Tris-塩酸、5mM KH₂PO₄、10mM KCl、0.2mM EDTA-2Naを基本組成とした水溶液(pH 7.4)1mlを25℃に保った反応セルに入れ、以後、グルタミン酸(終濃度8mM)、被験薬を加え、さらに、調製したミトコンドリア標品約0.8mg蛋白量を添加した。ADPを終濃度275μMとなるように加え、反応液中の酸素濃度の減少を酸素電極で測定した。単位時間当たりの酸素消費量から、ADP促進性呼吸(State 3)とADP消費後の呼吸(State 4)を求め、呼吸調節率(State 3/State 4)を算出した。

結果を表1に示す。

本発明に係わる化合物を添加すると、呼吸調節率が有意に増加することが示された。

比較のために、一般式(1)で示される化合物

と同様に平滑筋弛緩作用、血流増加作用、血圧降下作用を有しているニカルジピンを添加して、呼吸調節率の変化を調べたが、ニカルジピンでは呼吸調節率は増加しなかった。

表 1

| 被験薬 | 呼吸調節率 | n |
|--------------------------|-------------------|----|
| 化合物(1) 塩酸塩 0 μ M | 5.06 \pm 0.10 | 10 |
| | 5.36 \pm 0.10** | 10 |
| | 5.49 \pm 0.11** | 10 |
| 化合物(83) 塩酸塩 0 μ M | 4.97 \pm 0.09 | 10 |
| | 5.34 \pm 0.10** | 10 |
| | 5.30 \pm 0.11** | 10 |
| ニカルジビン塩酸塩 0 μ M | 5.14 \pm 0.06 | 10 |
| | 5.16 \pm 0.05 | 10 |
| | 5.19 \pm 0.07 | 10 |

表中の数値：平均値 \pm 標準誤差** p < 0.01 (0 μ M 群と比較, Paired t-検定)

実施例 2

基準気圧低酸素症におちいらせたマウスの脳内エネルギー関連物質濃度への効果

6週令の ddY 雄性マウスを約 18 時間絶食後、実験に使用した。

被験薬物を蒸留水に溶解し経口投与した。経口投与 30 分後に、98% N₂ - 2% O₂ 混合ガスを 5 L/分で、マウスを入れた常圧の容器に通気した。低酸素状態に 30 秒間おちいらせた後、すみやかにマウスをマイクロウェーブ処理した。

以後、Lowry の方法 (J. Bio. Chem. 239, 18 (1963)) にしたがい、脳エネルギー関連物質濃度を測定した。

結果を表 2 (1), 表 2 (2) に示す。

本発明に係わる化合物を投与したマウスの脳内 ATP, クレアチニン酸等は、非投与のマウスのそれらに比べて有意に高かった。乳酸は、投与群と非投与群間に有意差はなかった。一般式 (1) で示される化合物の脳代謝改善作用が示された。

比較のために行ったニカルジビン投与群では、グルコースのみ非投与群よりも高く、ATP, クレアチニン酸、グリコーゲン、ビルビン酸は非投与群と有意差はなかった。逆に、乳酸は、非投与群よりも有意に高かった。

表 2 (1)

| 正常脳 (n=10) | 化合物(1) 塩酸塩 (μ g/kg, p.o.) | 低酸素脳 (n=12) | | |
|---------------|-----------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| | | 0 | 10 | 30 |
| ATP | 2.73 \pm 0.05 | 0.84 \pm 0.11 | 1.58 \pm 0.23* | 1.71 \pm 0.11*** |
| クレアチニン酸 | 4.90 \pm 0.12 | 0.70 \pm 0.12 | 2.35 \pm 0.57* | 2.71 \pm 0.32** |
| グルコース | 1.59 \pm 0.12 | 0.29 \pm 0.02 | 0.53 \pm 0.08* | 0.73 \pm 0.11** |
| グリコーゲン | 2.43 \pm 0.14 | 1.48 \pm 0.07 | 1.67 \pm 0.11 | 1.83 \pm 0.10* |
| 乳酸 | 1.20 \pm 0.04 | 6.79 \pm 0.23 | 6.69 \pm 0.34 | 6.80 \pm 0.20 |
| ビルビン酸 | 0.076 \pm 0.004 | 0.086 \pm 0.006 | 0.123 \pm 0.008 | 0.129 \pm 0.006 |
| ニカルジビン/ビルビン酸 | 16.3 \pm 1.1 | 82.8 \pm 5.7 | 57.6 \pm 5.5 | 56.7 \pm 3.9 |

表中の数値：平均値 \pm 標準誤差、単位： μ g/g-脳重量

** p < 0.01, *** p < 0.001 (0 μ g/kg, p.o. 群と比較, Student's t-検定)
* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 (0 μ g/kg, p.o. 群と比較, Student's t-検定)

表 2 (2)

| 正 常 群 (n=10) | | 低 酸 素 群 (n=12) | | |
|-----------------|---------------|----------------------------|---------------|----------------|
| | | ニカルジピン投与群 (mg/kg, p.o.) | | 30 |
| 0 | 10 | 10 | 30 | |
| ATP | 2.73 ± 0.06 | 0.86 ± 0.12 | 1.21 ± 0.15 | 1.09 ± 0.14 |
| アラチニン酸 | 4.99 ± 0.12 | 0.11 ± 0.16 | 1.03 ± 0.20 | 0.72 ± 0.13 |
| グリコース | 1.59 ± 0.12 | 0.27 ± 0.04 | 0.35 ± 0.04 | 0.48 ± 0.05** |
| グリコーゲン | 2.43 ± 0.14 | 1.50 ± 0.11 | 1.65 ± 0.10 | 1.66 ± 0.08** |
| 乳酸 | 1.20 ± 0.04 | 6.57 ± 0.16 | 7.12 ± 0.21 | 8.35 ± 0.25*** |
| ビルビン酸 | 0.076 ± 0.004 | 0.089 ± 0.007 | 0.107 ± 0.006 | 0.101 ± 0.007 |
| 乳酸/ビルビン酸 | 16.3 ± 1.1 | 81.4 ± 9.5 | 63.1 ± 4.1 | 86.8 ± 6.8 |

表中の数値：平均値標準誤差　単位：μmoL/L-1-酸素量
** p < 0.01
*** p < 0.001 (0群/10群と比較, Student's t-検定)

実施例 3

基準気圧低酸素症におちいらせたマウスの生存時間への効果

6週令の ddY 雄性マウスを約 18 時間絶食後、実験に使用した。

被験薬物を生理食塩水に溶解し静脈内投与した。静脈内投与 5 分後に、9.8% N₂-2% O₂混合ガスを 5 L/分で、マウスを入れた常圧の容器に通気した。あるいは蒸留水に溶解し経口投与し、その 30 分後に混合ガスを 5 L/分で通気した。通気開始から呼吸停止に至るまでの時間（生存時間（秒））を測定した。

静脈内投与の結果を表 3 (1), 経口投与の結果を表 3 (2) に示す。

一般式 (1) で示される化合物は、マウスの生存時間を有意に延長した。バルビツレートにおいて認められているような脳保護作用を、一般式 (1) で示される化合物は有していることが示された。

ニカルジピン投与群と非投与群間では、生存時

間に有意差はなかった。

表 3 (1) 静脈内投与例

| | 生存時間（秒） |
|-----------------------|---------------------|
| 生理食塩水 | 32.2 ± 0.7 (n=27) |
| 化合物 (1) 塩酸塩 10 mg/kg | 37.5 ± 1.2 **(n=10) |
| 化合物 (83) 塩酸塩 10 mg/kg | 37.0 ± 1.1 **(n=10) |
| ニカルジピン塩酸塩 0.3 mg/kg | 31.8 ± 0.6 (n=10) |
| ニカルジピン塩酸塩 3 mg/kg | 30.4 ± 0.9 (n=10) |

表中の数値：平均値標準誤差

** p < 0.01 (生理食塩水群と比較, Student's t-検定)

表 3 (2) 経口投与例

| | 生存時間（秒） |
|----------------------|---------------------|
| 蒸留水 | 34.8 ± 1.3 (n=12) |
| 化合物 (1) 塩酸塩 10 mg/kg | 42.2 ± 0.9 * (n=12) |
| 化合物 (1) 塩酸塩 30 mg/kg | 45.1 ± 1.1 * (n=12) |
| 蒸留水 | 35.0 ± 1.2 (n=12) |
| ニカルジピン塩酸塩 10 mg/kg | 38.1 ± 1.1 (n=12) |
| ニカルジピン塩酸塩 30 mg/kg | 37.5 ± 0.9 (n=12) |

表中の数値：平均値標準誤差

* p < 0.05 (蒸留水群と比較, Student's t-検定)

実施例4

スナネズミの遅発性神経脱落に対する効果

本試験におけるスナネズミを用いた脳虚血モデルの作成は、桐野の方法 (Brain Research, 239, 57 (1982)) を一部改良して行った。

体重6.5～8.0gのスナネズミを無麻酔下で手術台に背位固定し、気管上部の皮膚を切開した。手術用顕微鏡下に両側の総頸動脈を周囲の組織から分離して露出させ、糸をかけた。杉田式動脈クリップを用いて、両側総頸動脈を5分間閉塞して、虚血状態を設定した。両側総頸動脈の再開通直後に、生理食塩水に溶解した被駆薬物を腹腔内へ投与した。投与7日目にペントバルビタール麻酔下(5.0mg/kg i.p.)で背位に固定し、頭部と胸部を切開した。片側頸動脈を切開放血しながら、左心室に10%中性ホルマリンを注入し、脳の灌流固定を行った。海馬部位の病理組織標本を常法により作成し、顕微鏡下に海馬CA1部位の神経細胞数を数え、1mm当たりの個数に換算した。

結果を表4に示す。

本発明に係わる化合物を投与した群の神経細胞数は、非投与群よりも有意に多かった。一般式(1)で示される化合物およびその酸付加塩が脳障害における脳神経細胞の壊死、脱落を抑制し、そして、脳梗塞巣の形成を抑えることが示された。

ニカルジピン投与群と非投与群間では、神経細胞数には有意差はなかった。

表 4

| | 神経細胞数 (個/mm) |
|----------------------|----------------------|
| 生理食塩水 | 18.2 ± 1.7 (n=17) |
| 化合物(1) 塩酸塩 30 mg/kg | 101.0 ± 22.0* (n=15) |
| 化合物(83) 塩酸塩 30 mg/kg | 106.2 ± 22.5* (n=8) |
| ニカルジピン塩酸塩 1 mg/kg | 20.2 ± 2.7 (n=8) |
| ニカルジピン塩酸塩 10 mg/kg | 44.6 ± 15.8 (n=9) |

表中の数値：平均値±標準誤差

* p < 0.05 (生理食塩水群と比較, Student's

t-検定)

正常群値：213 ± 5 個/mm (n=11)

実施例5

マウスの正向反射に対する効果

6週令のddY雄性マウスを約18時間絶食後、実験に使用した。

被駆薬物を生理食塩水に溶解し静脈内投与30分後に、マウスの正向反射の消失の有無を調べた。被駆薬物の麻酔作用の有無を正向反射の消失指標にして検討した。

結果を表5に示す。

一般式(1)で示される化合物およびその酸付加塩は、正向反射を消失せず、ペントバルビタールのような麻酔作用がないことが示された。

表 5

| | 正向反射消失匹数 試験匹数 |
|----------------------|------------------|
| 生理食塩水 | 0/5 |
| 化合物(1) 塩酸塩 30 mg/kg | 0/5 |
| 化合物(83) 塩酸塩 30 mg/kg | 0/5 |
| ペントバルビタール 30 mg/kg | 4/5 |

実施例6

急性毒性

6週令のウイスター系雄性ラットを使用し、LD₅₀値を求めた。

被駆薬物は、生理食塩水に溶解し静脈内投与した。あるいは蒸留水に溶解し経口投与した。

結果を表6に示す。

一般式(1)で示される化合物およびその酸付加塩の急性値は、薬理効果発現量よりも高く、安全性が確認された。

表 6

| | L D ₅₀ (mg/kg) | |
|-------------|---------------------------|-------|
| | I.v. | p.o. |
| 化合物(1) 塩酸塩 | 60 | 335 |
| 化合物(83) 塩酸塩 | 145 | > 800 |

実施例7 製剤化例

(1) 錠 制

以下の成分を含む錠剤を既知の方法により調製できる。

| 成 分 | 量 |
|--------------------|---------|
| 化合物(1) 塩酸塩 | 20 mg |
| 結晶セルロース | 25 mg |
| 乳 糖 | 98.5 mg |
| アラニン 酸マグネシウム | 1.5 mg |
| カルボキシチルセルロースマグネシウム | 5 mg |
| 計 150.0 mg | |

代理人 清水


(ほか1名)

(2) 無菌注射剤

以下の成分を蒸留水に溶解し、その後、水を添加し必要な最終重量にする。この溶液2mlをアンプルに密封し、加熱殺菌する。

| 成 分 | 量 |
|-------------|-------|
| 化合物(1) 塩酸塩 | 30 mg |
| 塩化ナトリウム | 16 mg |
| 蒸留水 | 適量 |
| 全量 2 mlとする。 | |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.